

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07295

研究課題名(和文) 有痛性腱板断裂肩の疼痛感作に関わる神経メカニズムの解明

研究課題名(英文) Neural mechanisms underlying pain sensitization in painful rotator cuff tear

研究代表者

泉 仁 (Izumi, Masashi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授

研究者番号：60420569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：腱板断裂患者の痛みに関わる神経系の機能変化(疼痛感作)について、そのメカニズムを知るために動物実験および臨床試験を行った。動物モデルでは腱板断裂サイズが大きいと強い痛みを生じることが示されたが、小さな断裂でも腱板の変性によって疼痛が増加し、局所の神経成長因子(NGF)によって引き起こされた神経ペプチド(CGRP)の発現亢進がその一機序と考えられた。臨床試験では、腱板断裂患者の局所および遠隔部位における痛覚過敏が安静時痛の強さと関係していたが、動作時痛や夜間痛とは関係せず、その関与は限定的であった。精神心理的要因などを含めて、さらに多面的に評価することが必要であると考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腱板断裂は肩の痛みを来す代表的疾患であるが、診察や画像検査による肩の局所所見だけでは説明できない難治性の痛みを有する患者が存在する。本研究によって、腱板断裂患者の痛みに関わる神経系の機能変化による修飾がある可能性が示された。多面的、包括的な評価を行うことで、「必要な患者に神経系をターゲットにした治療を積極的に追加する」といった、痛みメカニズムに応じたテーラーメイドな治療を実践できるようになると考えている。

研究成果の概要(英文)：We conducted a translational research to find a contribution of altered neural mechanisms associated with pain (pain sensitization) in patients with rotator cuff tear (RCT). Our rat models of RCT demonstrated that large tear is strongly associated with heightened pain severity, but even a small tear can aggravate pain when the torn tendon is degenerated. CGRP upregulation driven by peripheral NGF possibly played a pivotal role in the genesis and exacerbation of pain in small RCT. In addition, our clinical trial revealed that widespread hyperalgesia was only associated with rest pain, but not with shoulder motion pain and nocturnal pain. These findings suggest that further multifactorial assessments including psychological factors are warranted when evaluating patients with RCT.

研究分野：整形外科学、疼痛学

キーワード：腱板断裂 痛み

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腱板断裂は中年以降に好発し、肩の痛みと運動障害をきたす代表的疾患であるが、病院を受診する患者が最も困っているのは痛みであることが多い。一方、画像上断裂がある症例の3分の2は無症候性であるとの疫学研究があり、同程度の断裂であっても痛みの強さが全く異なることは日常診療でよく経験する。しかし、「痛い腱板断裂」と「痛くない腱板断裂」の違いの原因については未だ明確な答えが出ていない。

運動器慢性痛の代表的疾患である慢性腰痛症や変形性関節症においては、局所の病態に痛みの伝達や調節を行う神経系自体の機能変化が加わっているケースが少なからず存在することがわかっており、近年「疼痛感作」というキーワードとともに注目されている。肩関節疾患に関する同様の検討はまだ少ないが、やはり関節局所の病態のみでは説明しにくい難治性の痛みを有する患者の存在を臨床的に実感する。そこで、腱板断裂の痛みのメカニズムにおいても、末梢・中枢神経系の機能変化が重要な役割を担うという仮説をたて、本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、腱板断裂の痛みに関わる末梢・中枢神経系の機能変化を、動物実験および臨床試験の両者を組み合わせて明らかにすることである。動物実験では断裂サイズや断端変性の程度が異なるラット腱板断裂モデルを作成して疼痛行動を評価し、局所の病態および神経系の変化との関係を調べる。臨床試験では、有痛性腱板断裂患者を対象に定量的感覚検査(Quantitative Sensory Testing: QST)を行い、疼痛感作の程度と痛みとの関係を調べる。仮説として、腱板断裂患者の痛みには神経系の機能変化による修飾があることを予想しており、その程度が強いと痛みが増強、遷延しやすい可能性を考えている。最終的には、「必要な患者には神経系をターゲットにした治療を積極的に追加する」といった、痛みメカニズムに応じたテーラーメイドな治療を行うことを目標にしている。

3. 研究の方法

動物実験) 9週齢雄SDラットの左肩に対し、棘上筋・棘下筋腱を完全切除したL群、3mmの骨生検針で両腱の大結節付着部を穿孔したS群、S群の断裂部に100回のラスピングを加えたS+群、腱板の観察のみのSham群を作成した。疼痛行動学的評価は術前、術後2,4,6,8週時に解析装置を用いて、5分間の自由行動における前肢の荷重分布を抽出した。局所評価として、術後4,8週目に左肩を摘出して切片を作製し、Masson-Trichrome染色で断裂部周囲の癒痕面積を、HE染色で癒痕内の炎症細胞浸潤の程度と腱板の変性の程度をmodified Bonar scoreを用いて評価した。更に、断裂した腱とその周辺組織を摘出し、酵素結合免疫吸着法(ELISA)を用いて、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)と神経成長因子(NGF)の発現レベルを評価した。肩関節の可動域と安定性はX線撮影を用いて行った。神経系の評価として、術後4,8週目にC4,5,6の患側後根神経節(DRG)を摘出して凍結切片を作成し、免疫組織化学染色によるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)陽性細胞率を評価した。

臨床試験) 55例の有痛性片側性腱板断裂患者を対象とした。患者の最近1週間の最大の痛みを肩動作時痛、安静時痛、夜間痛に分けて100mmVASで聴取した。疼痛感作の指標については申請者らが開発した簡易QSTツール(QuantiPain™)を用いて、圧痛閾値(pressure pain threshold: PPT)を両側の三角筋部で、連続刺激による時間的加重(temporal summation of pain: TSP)を患側の手

背で評価した。条件刺激性疼痛調節 (conditioned pain modulation: CPM) は対側耳垂への条件刺激の有無による患側の三角筋部 PPT の変化量で評価した。また運動器慢性痛の評価に頻用されるアンケートとして、破局的思考(Pain Catastrophizing Scale: PCS)、不安抑うつ(Hospital Anxiety and Depression scale: HADS)、中枢性感作症候群(Central Sensitization Inventory: CSI)、不眠(Athens Insomnia Scale: AIS)を調査した。痛み VAS と疼痛感作の指標および各アンケートの結果との関係を検討した。

4. 研究成果

動物実験) 行動学的評価 (患健比) は、L 群、S+群では術前、Sham 群と比較して2週目以降に有意に低下していたが、S 群では術前、Sham 群と同等であった (図 1)。組織学的評価(4 週/8 週)について、断裂部周囲での癒痕面積は L 群では S 群、S+群と比較して有意に広範な癒痕を形成していたが、S 群と S+群には有意差がなかった。癒痕内の単位面積あたりの炎症細胞数は各群で同程度であった。Modified Bonar Score は S+群では S 群、Sham 群と比較して有意に高値であった。腱板断端部の COX-2 は各群間に有意差を認めなかったが、NGF は S+群が S 群、Sham 群よりも有意に高値であった。肩関節の可動域と安定性は群間で差がなく、拘縮や脱臼は認めなかった。神経系の変化に関して、DRG における CGRP 陽性細胞率は L 群と S+群では S 群と Sham 群と比較して有意に高値であった(図 2)。

本研究結果から、ラット腱板断裂モデルにおいて、断裂サイズが大きいと強い痛みを生じることが示された。一方、小さな断裂でも、断裂した腱板が変性することで疼痛が増加することが明らかになった。その一機序として、末梢の NGF によって引き起こされた CGRP の発現亢進が重要な役割を果たしていることが示された。

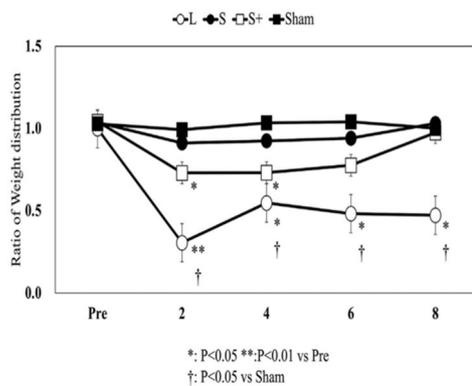


図 1. 行動学的評価

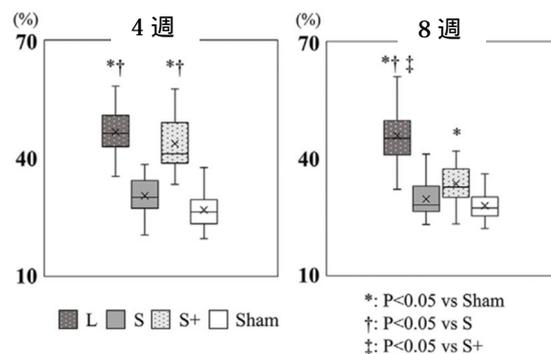


図 2. DRG における CGRP の発現率

臨床試験) 腱板断裂患者の平均年齢は 67.2 歳 (45-85 歳) で、痛み VAS は、動作時 62 ± 22 mm、安静時 11 ± 16 mm、夜間 45 ± 32 mm であり、有痛期間は 6.5 ± 7.1 か月であった。疼痛感作の指標については、圧痛閾値(PPT)が $35 \pm 15/41 \pm 17$ N(患側/健側)、時間的加重(TSP)が 19 ± 19 mm、条件刺激性疼痛調節(CPM)が 8.5 ± 7.9 N であった。安静時痛 VAS は患健側の PPT と有意な負の相関($r = -0.360, -0.365$)を認め、局所および遠隔部位における痛覚過敏との関連が示唆されたが、動作時痛や夜間痛とは相関しなかった。また中枢神経系の変調を反映する TSP や CPM は疼痛強度や期間と相関しなかった。この結果は、変形性膝関節症や股関節症における疼痛感作の研究と少し異なるが、上下肢の侵害入力機序の違いや有痛期間の違いなどが原因にな

っていると思われた。一方、安静時痛は PCS、CSI とも有意な正の相関($r = 0.582, 0.382$)を認めており、臨床では精神心理的要因も含めて患者の痛みを多面的に評価することの必要性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 Morimoto Toru, Izumi Masashi, Aso Koji, Ikeuchi Masahiko | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Role of tear size and tendon degeneration for development of pain in rat models of rotator cuff tear | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Shoulder and Elbow Surgery | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jse.2023.12.013 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本暢、泉仁、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 ラットモデルを用いた「痛い腱板小断裂」に関わるメカニズムの検討 |
| 3. 学会等名 第49回日本肩関節学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Toru Morimoto, Masashi Izumi, Masahiko Ikeuchi |
| 2. 発表標題 The Effect of Rotator Cuff Tear Size and External Mechanical Stimuli on Shoulder Pain- A rat model study |
| 3. 学会等名 IASP 2022 World Congress on Pain (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本 暢、泉仁、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 ラット腱板断裂モデルにおける断裂サイズの違いが疼痛に与える影響 |
| 3. 学会等名 第14回日本運動器疼痛学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本 暢、泉仁、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 ラット腱板断裂モデルにおける断裂サイズの違いが疼痛に与える影響 |
| 3. 学会等名 第48回日本肩関節学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 泉仁、森本 暢、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 腱板断裂肩における腱板断端および滑液包の血行動態と痛みとの関係 |
| 3. 学会等名 第48回日本肩関節学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本 暢、泉仁、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 ラット腱板断裂モデルにおける断裂部周囲の癒痕形成と行動学的変化の検討 |
| 3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------------|
| 1. 発表者名 森本暢、泉仁、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 腱板小断裂の痛み増悪メカニズムに神経成長因子が関与する |
| 3. 学会等名 第50回日本肩関節学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名 松野友哉、泉仁、森本暢、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 腱板断裂肩と拘縮肩の痛みの違い |
| 3. 学会等名 第117回高知整形外科集談会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Toru Morimoto, Masashi Izumi, Masahiko Ikeuchi |
| 2. 発表標題 A rat model to study possible mechanisms underlying painful small rotator cuff tear |
| 3. 学会等名 15th ICSES - International Congress on Shoulder and Elbow Surgery (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Masashi Izumi, Toru Morimoto, Masahiko Ikeuchi |
| 2. 発表標題 Decreased blood flow to remnant tendon stump is associated with intensity of nocturnal shoulder pain in patients with rotator cuff tear |
| 3. 学会等名 15th ICSES - International Congress on Shoulder and Elbow Surgery (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------------|
| 1. 発表者名 泉仁、森本 暢、池内昌彦 |
| 2. 発表標題 腱板断裂患者における腱板断端の血流低下は夜間痛の強さと関連する |
| 3. 学会等名 第96回日本整形外科学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|-----------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 森本 暢 (Morimoto Toru) | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|